FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

THESE

APRESENTADA Á

Faculdade de Medicina da Bahia

Em 31 de Outubro de 1911

PARA SER DEFENDIDA

Pelo Pharmaceutico

Antonio Cordeiro de Miranda

Filho legitimo do Coronel Marcellino Pereira de Miranda e D. Marianna Cordeiro da Silva Miranda (fallecidos), nascido á 26 de Abril de 1890 no Estado da Bahia.

AFIM DE OBTER O GRAU

DE

DOUTOR EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO

CADEIRA DE THERAPEUTICA

Breves considerações sobre a syphilo-therapía pelo 606, de Ehrlich-Hata

PROPOSIÇÕES

Trez sobre cada uma das cadeiras do curso de sciencias medicas e cirurgicas

---

ESTADO DA BAHIA--1911

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

DIRECTOR—DR. AUGUSTO C. VIANNA
VICE DIRECTOR . . . .

SECRETARIO—DR. MENANDRO DOS REIS MEIRELLES
SUB-SECRETARIO—DR. MATHEUS VAZ DE OLIVEIRA

PROFESSORES ORDINARIOS

OS DRS.	MATERIAS QUE LECCIONAM
Manoel Augusto Pirajá da Silva .	Historia natural medica.
Pedro da Luz Carrascosa . . .	Physica medica.
José Olympio de Azevedo. . .	Chimica medica.
Antonio Pacifico Pereira . . .	Anatomia microscopica
José Carneiro de Campos . .	Anatomia descriptiva.
Manoel José de Araujo . . .	Physiologia.
Augusto Cesar Vianna . . .	Microbiologia.
A. Victorio de Araujo Falcão . .	Pharmacologia
Guilherme Pereira Rebello . .	Anatomia e Histologia pathologicas
Furtanato Augusto da Silva . .	Anatomia medico-cirurgica.
Anisio Circundes de Carvalho . .	Clinica medica
Francisco Braulio Pereira . .	« «
João Americo Garcez Fróes . .	« «
Antonio Pacheco Mendes . .	« cirurgica.
Braz Hermenegildo do Amaral .	« «
Carlos de Freitas . .	« «
Francisco dos Santos Pereira . .	« ophtalmologica.
Eduardo Rodrigues de Moraes .	« oto-rhina-laryngologica
Alexandre E. de Castro Cerqueira .	« dermatologica e syphiligraphica
Gonçalo Moniz Sodré de Aragão .	Pathologia geral
José Eduardo F. de Carvalho Filho .	Therapeutica.
Frederico de Castro Rebello . .	Clinica pediatrica medica e hygiene infantil
Alfredo Ferreira de Magalhães .	Clinica pediatrica cirurgica e orthopedia
Luiz Anselmo da Fonseca . .	Hygiene
Josino Correia otias . . .	Medecina legal e Toxicologia.
Climerio Cardoso de Oliveira . .	Clinica obstetrica
José Adeodato de Souza . . .	« ginecologica
Luiz Pinto de Carvalho . . .	« psychiatrica e de molestias nervosas
Aurelio Rodrigues Vianna .	Pathologia medica
Antonino Baptista dos Anjos . .	« Cirurgica

PROFESSORES EXTRAORDINARIOS

D.rs

Egas Muniz Barreto de Aragão .	Historia natural medica
João Martins da Silva . . .	Physica medica
Pedro Luiz Celestino . . .	Chimica «
Adriano dos Reis Gordilho . .	Anatomia microscopica
José Affonso de Carvalho . .	« descriptiva
Joaquim Dantas Bião . . .	Physiologia
Augusto do Couto Maia . . .	Microbiolagia
Francisco da Luz Carrascosa . .	Pharmacologia
Julio Sergio Palma	Anatomia e Histologia pathologicas
Eduardo Diniz Gonçalves . .	Anatomia medico—cirurgica e Operações e Apparelhos
Clementino Rocha Fraga Junior .	Clinica medica
Clodoaldo de Andrade . . .	« ophtalmologica
Albino Arthur de Silva Leitão .	« opermatolgoica e syphiligraphica
Antonio do Prado Valladares .	« Pathologia geral
Frederico de Castro Rebello Koch.	Therapeutica
José de Aguiar Castro Pinto .	Hygiene
Oscar Freire de Carvalho . .	Medicina legal e Toxicologia
Menandro dos Reis Meirelles Filho	Clinica obstatrica
Mario Carvalho da Silva Leal .	« psychiatrica e de molestias nervosas
Antonio do Amaral F. Muniz .	Chimica analytica e industrial

PROFESSORES EM DISPONIBILIDADE

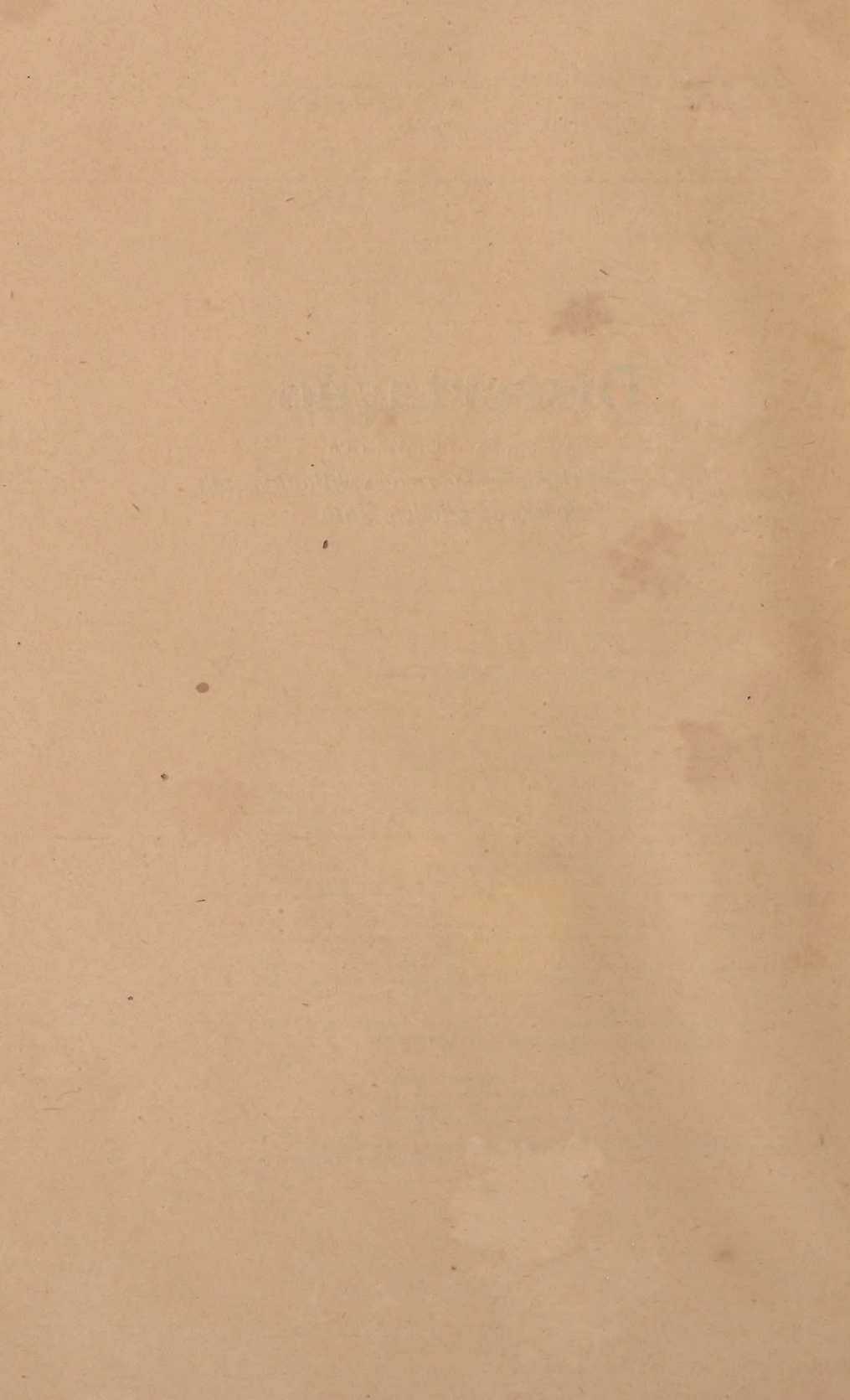
D.rs

Sebastião Cardoso
João Evangelista de Castro Cirqueira
Deocleciano Ramos
José Rodrigues da Costa Dorea

A Faculdade não aprova nem reprova as opiniões emittidas nas theses que lhes são apresentadas.

Dissertação

CADEIRA DE THERAPEUTICA

Breves considerações sobre a syphilo-therapía pelo 606, de Ehrlich-Hata

HISTORICO DO 606

Arseno=therapia da syphilis

COM a descoberta do "606„ devida aos estudos aprofundados do Professor Ehrlich, de Francfort, abriu-se logar na Therapeutica para um medicamento novo, de effeito incontestavel e de acção prompta e immediata.

Revolucionaram-se os scientistas em constantes discussões pró ou contra; movimentaram-se todos os hospitaes do mundo, appressando-se em seu emprego; successos animadores, de principio, trouxeram rezultados victoriozos e o throno da syphillis entregue de ha seculos ao mercurio, começou a dar logar ao novo reí—o arsenico.

Data já de muitos annos o uzo do arsenico na syphilis; perde-se mesmo nos horizontes da antiguìdade essa therapeutica, e muitos dos seus partidarios e experímentadores deixaram seus nomes e suas experiencias dormirem no escuro eterno de um incognito desolador.

Desde 1856, Ricord dava o arsenico aos seus doentes na formula do licor de Denovan-Ferran que continha 0,0015 gr. de arsenico.

Hahnemann indicava o emprego d'esse metalloide no tratamento da syphilis.

As aguas medicinaes de Uriage, Bourboule, Monte Dore, que encerram arsenico, eram constantemente utilizadas para a cura da syphilis.

Havía mesmo a pratica banal de combinar a medicação hydrargirica á arsenical, para tratamento dos syphiliticos anemiados, escrofulosos e em diversas dermatozes.

Ahi tinham mais em vista a acção adjuvante do arsenico como reconstituinte.

M. Rist provou que a idéa de utilizar a fraca toxidez do acido cacodylico, estabelecida em 1843 por Bunzen, para o tratamento das affecções cutaneas, da malaria, etc., era muito antiga. (1)

Jockein em 1864 e Renz em 1865, mostraram-se partidarios da mesma idèa, (2)

Barthélemy, Danlos, em 1896, empregavam o cacodylato de sodio nas affecções syphiliticas com exito. (3)

Plateau, Meskerki, Maramaldi, opinavam pela acção mais prompta do methylarsinato de sodio. (4)

(1) E. Enzèry—Avant-propos de la edition francaise de la Chimiotherapie des spirolloses par P. Ehrlich e S. Hata.

(2) Idem.

(3) A. Manquat-Therapeutique. Tomo I, pag. 145.

(4) Idem.

Milian obteve bons rezultados com o arseniato de sodio em dózes moderadas de 5 a 15 milgrs.

A Gautier, em 1900-02, aprofundou-se no estudo de obter os compostos arsenicaes organicos, nos quaes a toxicidez é reduzida ao minimo e a actividade notavel destes compostos nas molestias infecciozas. (5).

Fez ver que se podiam empregar o arrhenal e e cacodylato nos accidentes syphilliticos com resultados animadores.

Até então, essas affirmações e esses dados não foram bem aproveitados, pois não estava assente a especificidade do arsenico na syphillis.

Após os estudos brilhantes, descobertas gloriozas e experiencias sensacionaes de Béchamp e Salmon com o atoxyl, Mouneyrat e Balzer com a hectina, Ehrlich e Hata com os seus innumeros preparados do Instituto Speyer, salientando-se dentre elles a arsacetina, arsenophenylglycina e o dioxydiamidoarsenobenzol, a syphilotherapia tomou caminho recto em busca do arsenico.

Fazendo um ligeirissimo estudo sobre a arsenotherapia da syphillis, digamos algumas palavras sobre os compostos acima mencionados:

1.° ATOXYL

O atoxyl ou anilarsinato de sodio, descoberto em 1863 por Béchamp, que o chamava sob o nome de

5 Ph. Pagniez—Academie de Medicine—Paris—8 Novembre, 1910.

arsenanilide, sómente ha poucos annos entrou na therapeutica fazendo grande sensação.

Obtem-se o atoxyl aquecendo até a fuzão o arseniato de anilina.

Sua formula è: $C^6H^4<^{Az\ H^2}_{As\ Os}$ Na H+4 $H^2$0

Contém 29 % de arseñico.

Foi applicado tendo bons rezultados na molestia do somno por entidades medicas como Laverau em 1904, Thomas e Brenil em 1905-07, R. Kock em 1907, que fizeram admiraveis pesquizas e mostraram a acção energica do atoxyl sobre os trypanozomas.

Lassar e Uhlenluth fizeram experiencias com o atoxyl na syphilis, porèm empregaram dozes muito diminutas e nada conseguiram.

Salmon, lançando mão de dozes massiças demonstrou a efficacia do atoxyl nas molestias syphilliticas.

Este facto foi acceito e confirmado por Hallopeau, Lassar, Hoffmann, Koscher, Emery, etc.

A principio o atoxyl teve um periodo de glorias as mais brilhantes, a que succedeu uma queda violenta e penoza; desprestigio esse cauzado não só pela sua grande intolerancia, mas tambem pelos innumeros accidentes oculares que trazia o seu emprego (6).

Cazos houve de completa cegueira; esses factos

(6) Steindorf--Berlin. Klin. Woch. 30 oct. 1910 e Progrés Med., Nov. 1910.

impressionaram bastante o espirito medico a abandonar o atoxyl, como perigoso (7).

O atoxyl desvalorisou-se e cahiu, mas deixou aberta uma estrada ás pesquizas de novos arsenicaes para o tratamento da syphilis.

2.° ARSACETINA

A arsacetina é o sal sodico do acido acethylaminophenylarsinico. E' um atoxyl acetilisado.

Apresenta-se sob a fórma de um pó branco, soluvel em 10 partes d'agua fria e tres d'agua quente.

Foi estudado, successivamente, por Ehrlich em 1907, Browning e Salmon em 1908, Neisser e G. Heymann em 1909.

E' menos toxico que o atoxyl e mais activo sobre os trypanozomas.

Foi empregado com rezultados favoraveis no typhus recurrente e nas trypanozomíazes.

Muitos auctores discutiram o seu valor na syphilis, uns achando-a superior ao mercurio, outros--inferior.

O seu brilho therapeutico foi transitorio, foi ephemero, porque, sob sua influencia, davam-se perturbações gastricas, como notou Iversen, casos de cegueira que foram observados por Neisser, e Ruette e Judin assignalam casos de atrophia do nervo optico, etc.

A arsacetina, offerecendo pois estes inconvenientes, não é ainda o medicamento que se pro-

(7) Sulzer--Soc. de Dermatologie--Nov. 1910. Cecité par l'atoxyl.

cura; não constitue a pedra philosophal da medicina moderna, até então não reprezenta a materialização exacta da idéa therapeutica do seculo 20: matar a syphilis com o arsenico...

Vejamos agora a

3.° HECTINA

A hectina ou benzosulfono-para-aminophenylarsinato de sodio, foi introduzida na therapeutica por Balzer e Mouneyrat e aprezentada ao mundo medico na Sociedade medica dos hospitaes de Paris, em 10 de Junho de 1909, e no Congresso de Medicina em 1910.

Contèm 21 %. de arsenico.

Sua formula é: $C^6H^5—SO^2—AzH—C^6H^4—As \begin{matrix} O \\ OH \\ ONa \end{matrix}$

A hectina é pouco toxica e bem tolerada pelo organismo.

Não produz lezões oculares nem outros phenomenos particulares de intolerancia.

Com ella se têm obtido beneficos effeitos nas manifestações primarias e secundarias da syphilis. Quanto ao periodo terciario, as curas são resumidas e em varios cazos melhora alguma é notada.

E' verdade que só se tem empregado a hectina em dóses pequenas e talvez seja devido a isso a sua supposta falha em muitos casos.

Diz Duhot que se não pódem empregar grandes dóses de hectina porque sobrevirão perturbações do apparelho auditivo.

Balzer manda associar-se-lhe preparações mercuriaes ou iodadas.

Hallopeau trata a syphilis por um processo abortivo, com o emprego simultaneo da hectina, do mercurio e do iodureto de potassio.

Ha um composto mercurial da hectina que é empregado contra a syphilis: é o *hectrargyrio*.

O Hectrargyrio é preparado com:

Hectina	1,0 gr.
Oxyanureto ou benzoato de mercurio	0,05
Agua distillada esterilisada	10 c. c.

E' como a hectina, em relação ao organismo, toleravel e pouco toxico.

As suas injecções são infelizmente immenso dolorosas, o que difficulta o seu uso.

Administra-se-o tambem por via gastrica em 20 ou 30 gottas de solução ao decimo.

*
* *

O Dr. Paul Ehrlich, tendo em vista os resultados dos arsenicaes na syphilis, e alimentando o sonho que abrigava em sua mente desde os tempos escólares, quanto á affinidade de certos corpos para alguns germens, estudou o arsenico sobre o ponto de vista parasitotropo (8), tornando-o menos organotropo o quanto possivel.

Experimentou uma quantidade enorme de productos chimicos arsenicaes tendo por base: 1° di-

(8) La chimiotherapie espérimentale des spirolloses--por P. Ehrlich et S. Hata, ovec la collaboration de H. Nichols, J. Iversen, Ritter e Dreyer.

minuir o gráo de toxidez do composto; 2° augmentar suas propriedades spirollicidas; 3° assegurar a sua maior estabilidade possivel.

Muitas das boas experiencias que continuamente sobresahiam no Instituto G. Speyer, de Francfort, ficavam residindo em completo olvido, pois os seus observadores não as julgavam dignas de publicação e vulgarisação scientificas.

Mas dentre ellas, algumas substancias que se mostraram mais activas e mais acceitaveis, aproximando-se um pouco do cume da grande cordilheira arsenícal que Ehrlich procurava galgar, tendo por bastão deste alpinismo novo o seu preparo inatacavel e sua perseverança de heróe, saltaram as quatro paredes de um gabinete e os seus nomes foram logo conhecidos e suas propriedades apreciadas pelos medicos contemporaneos.

Citaremos logo aquí a

ARSENOPHENYLGLYCINA

Este corpo representa o numero 418 das experiencias constantes deste grande investigador, auxiliado pelos competentes sabios Drs. S. Hata e Bertheim.

Foi applicado nas trypanozomoses, dando magnificos rezultados e parecendo ser o X do problema de Erlich, *therapia sterilizans magna*, escopo de seu esforço e de seu talento.

Entregou ás mãos de Alt o novo producto para

experimentação e continuou no labor de suas analyses.

Determinou que a arsenophenylglycina destruia com facilidade os trypanozomas resistentes aos arsenicaes anteriores.

Ficou assentada a cura pelo 418 de Ehrlich das trypanozomiases de Togo, segundo von Raven, na Ilha de Principe segundo Ayres Koptke;no Kongo estudadas por Broden.

Este medicamento não póde ser empregado continuamente, nem mesmo em dóses pequenas devido aos accidentes sérios e temiveis que produz.

O emprego de pequenas dóses repetidas traz um estado de anaphylaxia, manifestações cutaneas graves e inflammação hepatica.

A dóse de 2 grs. em duas injecções é bem supportada, ao passo que quantidades muito menores podem ser extremamente perigosas.

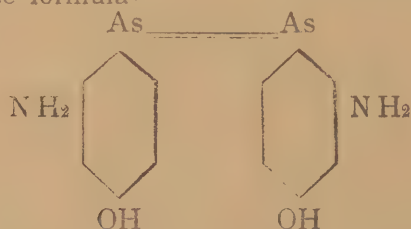
Esses inconvenientes na pratica e bôa marcha das experiencias, fizeram com que Ehrlich retomasse o fio de suas observações e analyses sobre os arsenicaes, procurando o producto que idéalisava, esforçando-se por corporisar á luz da sciencia á sua theze que consistia, como sabemos, na descoberta de um arsenical organico pouco toxico e muito microbicida.

O arsenophenol, tetrachlorarsenophenol, tetrabromarsenophenol, dichlorophenolarsenico deram alguns resultados, porém não tinham todos os requisitos exigidos pelos seus experimentadores.

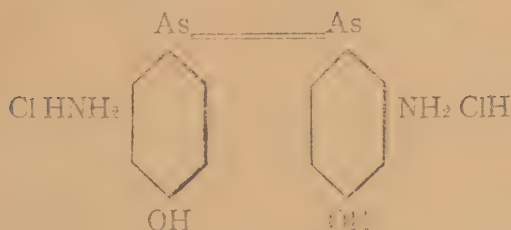
Em continuando as analyses e experiencias o Professor Ehrlich viu passar entre seus experimentados dedos de chimico e sob o seu conhecimento aprofundado de therapeutista, um grande numero de compostos arsenicaes, alguns de grande poder microbicida, porém incorrendo na falha de estar esta força parasitotropa na razão directa da sua toxidez.

Era necessario encontrar uma combinação na qual o arsenico, perdendo suas propriedades toxicas, fosse activamente espirollicida.

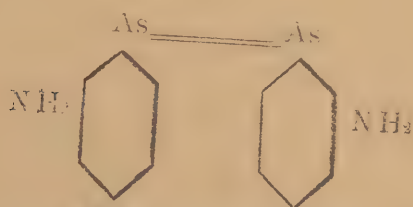
Ehrlich encorpora directamente o arsenico entre dois nucleos phenylicos sobre os quaes elle praticou novas modificações e obteve assim o dioxydiamido arseno-benzol, que recebeu o n. 592 no laboratorio do "Speyerhans". (9)

E' um pó amarello claro, insoluvel n'agua, tendo a seguinte formula:

O seu sal chlorydrico, soluvel lentamente n'agua, de reacção acida, neutralisavel facilmente pela soda, recebeu o nome "606", que representa o seu numero na serie das grandes experiencias de Ehrlich.

(9) Considerations générales, relatives au Salvarsan, d'Ehrliche, par M. R. Lutembacher. Annales de Dermatologie et Syphiligraphie, Julho, 911, pag. 442.

A sua formula é:

Foi preferido o sal chlorhydrico para as experiencias, porque se dissolve com uma quantidade de alcali muito menor que o 592, dando portanto uma solução menos alcalina.

As duas substancias são realmente muito comparaveis no ponto de vista de toxicícida e actividade.

Como o sal chlorhydrico n. 606, sendo acido não póde ser bem acceito pelo organismo, alcinisa-se-o pela soda e tem-se, então, um preparado sodico do dyoxidiamido-arsenobenzol, cuja formula é:

Como se acaba de ver, o „606„ não é o resultado do acaso, é uma descoberta sensacional que revela o producto do grande trabalho e a sobre-

natural força de vontade de um homem, para ver surgir, corporificada, uma idéa que seu espirito concebeu.

Este numero um tanto mysterioso e com um que de cabalistico, representando o "606„ corpo da série estudada por Ehrlich, testemunha hoje nas paginas da sciencia o seu trabalho immenso e léga á posteridade a sua gloria como medico e como sabio.

A sua experimentação, entregue á competencia do jovem medico japonez Dr. Hata, auxiliar do Professor Erlich, foi a mais completa possivel, emquanto que a sua synthese foi feita pelo Dr. Bertheim.

Applicando-o nas espirolloses das gallinhas e na febre recurrente, o Dr. Hata verificou o seu grande poder sobre os germens destas infecções, mostrando a sua acção directa e determinando as dóses e os effeitos.

Além dos compostos arsenicaes de que já nos occupamos, outros ainda foram experimentados, para que com mais certeza e confiança ficasse assentada a superioridade do arseno-benzol.

Taes foram: iodarseno-amidophenol, acido arsenooxyphenylurico, acetaminoarsenophenol, duas combinações do dioxydiamidoarsenobenzol, a primeira com a aldehyde phloroglycinica e a segunda com a aldehyde resercinica, oxydo amido-phenoar cinico, acido amidophenolarsinico, arsanilado de

mercurio e outros compostos mercuriaes, além dos saes de bismutho, de antimonio, de quinino, do acido salicylico, etc., dando todos estes corpos resultados muito inferiores que o "606„ em relação aos espirillos, e, alguns, resultado negativo.

Diante dos poderes pasmantes do novo composto relativamente ás trypanosonoses, Erlich, augmentando o circulo de experiencias e por uma serie de longas deducções, resolveu experimentar a acção do 606 sobre a syphilis.

Porque? Vejamos:

A descoberta maravilhosa de Fritz Cláudinn, demonstrando que a syphillis é uma infecção produzida por espirochétas; a hypothese emittida pelo mesmo de um estreito parentesco entre os trypanosomas e os espirochétas; as esperiencias de Spielmeyer, mostrando certas analogias entre as trypanosomoses e as infecções syphiliticas; a semelhança de lesões do systema nervozo central dos cães infectados de Arypanosomoses e as do tabes postsyphilitico; as estreitas ligações que unem as duas affecções já demonstradas por numerosos sabios; o emprego do arsenico em diversas combinações, provando a sua efficacia no tratamento da syphilis; resultados lisongeiros do emprego do atoxyl na syphillis e nas trypanosomoses, tudo isso despertou Erlich e elle entendeu que o seu preparado tambem devia agir sobre o germen productor da syphilis, mais ou menos di-

rectamente, com maior ou menor acção destruidora. E assim, começaram as experiencias do 606 sobre a syphilis.

Devemos mencionar aqui que já em 1906 os trabalhos de Erlich se voltavam para o tratamento da syphilis, como prova o seu pedido, em 28 de Setembro do dito anno, ás usinas chimicas de Charlottenbourg, para a fabricação do atoxylato de mercurio.

No mesmo anno, elle rogava ao professor Lassar de fazer com a arsacetina ensaios sobre o tratamento da syphilis.

Graças aos successos da transmissão da syphilis ao coelho, por Bertarelli, produzindo a keratite syphilitica e a syphilis escrotal, Hata volveu-se para estes animaes, muito adaptaveis ás suas experiencias, e sobre elles desenvolveu grande actividade experimental, apreciando os effeitos do 606 sobre o treponema pallidum de Schaudiun nos coelhos syphiliticos.

As culturas de espirochétas injectadas nos coelhos, provieram de Pavia, offerecidas pelo Dr. Truffi, por elle proprio retiradas de um syphilitico.

A acção do arseno-benzol sobre esses espirochétas foi a mais animadora possivel, provando Hata que taes germens são facilmente destruidos no organismo dos animaes, sem o minimo prejuizo siquer para estes. Provou assim a capacidade do "606" na cura da syphilis,

Faltavam as experiencias clinicas, que se tornavam urgentes e necessarias. Deste sério trabalho foi encarregado o professor Konrad Alt, de Uchtspringe, o primeiro que empregou o 606 no homem, consagrando-lhe todo o seu talento e sua

alta competencia profissional; conseguiu demonstrar com seu collega Schreiber, o grande valor therapeutico do novo composto e sua completa inocuidade.

Foi enviado o novo producto aos especialístas mais conhecidos da Europa e em breve tempo quasi todos elles se mostravam excessivamente satisfeitos com os resultados produzidos, chegando alguns a elevado gráo de enthusiasmo, como o Professor Salmon affirmando—que diante dos resultados que traz o "606„, salta á flor dos labios o qualificativo—maravilhoso.

O professor P. Ehrlich, conseguidas 10.000 observações e o applauso estrondosissimo do mundo scientifico, proclamou o seu producto, a 606.ª analyse do Instituto G. Speyer, o dichlorhydrato de dioxydiamidoarseniobenzol, como especifico da syphilis.

Como todas as producções de genio, como tudo que é grande e de valor, não faltou quem lhe fizesse a mais encarniçada guerra; o 606 teve grandes inimigos na propria Allemanha e principalmente na França, que não perdôa a gloria de tal descoberta ser feita brilhantemente, como o foi, por um allemão.

A principio increparam o novo medicamento de ser o atoxyl, com simples mudança de rotulo, facto esse que Ehrlich combateu admiravelmente e provou que, apezar de ter sido o atoxyl um de seus pontos de partida nas analyses systematicas, que havia annos se entregava com ardor, o novo com-

posto era um corpo muito differente delle, quer na chimica, quer em therapeutica; as suas formulas completamente diversas, seus effeitos infinitamente distanciados.

O professor Monneyrat da Faculdade de Medicina de Lyon, auctor da hectina, chamando a si a autoria do Salvarsau, escreve no *Matin,* de Paris, que o 606 é o acido hydroxyminophenylarsinico por elle descoberto em 1908.

Essa pseudo-reinvindicação ficou sem guarida no mundo scientifico, porque mesmo se supponha verdadeira a asserção de Monneyrat, os seus estudos sobre o facto não elucidaram cousa alguma e Ehrlich em estudos perfeitos, esclarecedores e decisivos proclamou aos quatro ventos da medicina o novo medicamento bem conhecido quer o novo medicamento bem conhecido, quer no laboratorio chimico, analysando-lhe as menores propriedades, quer experimente, conhecendo-lhe os effeitos. Alguns, procurando depreciar, citam-lhe antecessores, empregando o arsenico sob diversas modalidades, na syphillis. E' um ponto já batido, sobre que já falamos e que não requer contestação.

Não é a condessa de Cinchou que, trazendo a quinina para Allemanha, nem a Pelletier e caventou que em 1820 realisaram a sua synthese, nem tão pouco aos indianos que conheciam a acção da casca da quina, que cabe a gloria scientifica, nem o direito de prioridade; é sim a Laveran.

Cabe pois esse direito tambem ao professor P. Ehrlich e seus auxiliares o jovem medico japonez Dr. Hata e o Dr. Bertheim que realisaram a synthese do corpo, este na parte chimica e aquelle nas partes therapeutica e biologica.

Não somos d'aquelles que consideram o 606 como assombroso, qual nova *maravilha curativa*, para todos os casos.

Com a descoberta do Salvarsan não se realisou ao nosso ver, um sonho de Zarathoustra.

O que se não póde esconder, o que salta á luz clarissima da verdade, o que é asseverado pela maioria dos especialistas de syphilis do mundo inteiro, é que o seu valor é superior ao do mercurio e ioduretos, e que o throno que Marcus Cumanus deu ao mercurio, como rei dos anti-syphiliticos desde 1459, está oscillando e fraqueia ante a revolta moderna dos arsenicaes. E' o novo rei: — o arsenobenzol!

Modos de administração e doses

TECHNICA

Apezar dos acurados estudos em tõrno do 606, alguns dos seus capitulos estão ainda, não diremos em completa obscuridade, mas em uma semi-duvida, uma especie de incerteza.

Nota-se, ora a espectativa por parte do mundo scientifico, ora o esforço violento por despedaçar essa cortina e tirar a certeza da realidade, dar luz á penumbra que a envolve.

Si a efficacia do medicamente é reconhecida pela maioria dos medicos, a doze a empregar, o modo de administração, a technica a seguir, têm sido assumpto de innumeras discussões.

Já vimos no capitulo anterior que o 606 se aprezenta sob a fórma de um pó fino, amarellado, facilmente alteravel em presença do ar, razão pela qual è necessario que seja dissolvido no momento do emprego.

E' vendido no commercio em ampoulas esterilisadas e hermeticamente fechadas.

Emprega-se-o em solução ou em suspensão; como se fazem essas soluções ou essas emulsões é que que repousa o grande problema da technica do 606.

E é da bôa solução d'elle que depende todo o futuro do novo medicamento.

O afan de chegar a um resultado mais positivo e mais completo, menos trabalhoso e mais util, levou todos batalhadores ao campo da lucta, trazendo cada qual o seu processo.

Nos diz Michaelis que brevemente ter-se-hão 606 methodos differentes.

Esta sua asserção, que encontramos na obra de Camous sobre o assumpto, creio que se já não está confirmada está muito proxima do algarismo citado.

Duhot diz que haverá breve tantos methodos quantos forem os empregadores.

Sabemos já que o 606 è um composto chimico de reacção acída e que se dissolve mal n'agua. Dissolve-se bem nas soluções alcalinas e desta maneira sua actividode fica augmentada ao mesmo tempo que sua toxidez è reduzida ao minimo. Taes são as indicações sobre as quaes se póde bazear para manipular o producto: d'ahi se concebe facilmente que cada experimentador tenha

descoberto e preconisado um processo especial para preparar a injecção do Salvarsan.

Nós não poderemos descrever todas as techchnicas especiaes conhecidas; seria fastidioso e inutil.

O que é preciso saber para que se comprehendam os phenomenos descriptos após as injecções: dôres atrozes, febre elevada ou apyrexia, rapidez ou lentidão de acção, etc., é que há, em summa, dous meios geraes para injectar o medicamento.

São as injecções soluveis e as insoluveis.

As primeiras, mais empregadas na Allemanha, foram preconisadas em primeiro logar por Ehrlich. Sua acção therapeutica é muito rapida, porém sobrevêm dores intoleraveis no logar da picada febre elevada, sêde intensa, cephalias violentas, infiltração edematosa e mesmo abcessos no local da injecção.

O segundo meio consiste em injectar o 606 em suspensão n'um meio aquoso absolutamente neutro.

E' a technica mais adoptada na França e nos parece muito superior á antecedente, pois é indolar, quasi nunca traz reacção thermica, não immobilisa o doente e raramente dá reacções locaes; tem tambem o seu inconveniente: é agir muito lentamente, pois ahi a absorpção da massa injectada e a passagem na circulação não se podem fazer senão pouco a pouco, e por intermedio dos leuco-

cytos; como para as injecções mercuriaes insoluveis.

O prototypo de injecção soluvel de 606 é representado pelo methodo adoptado a principio por Ehrlich e que consiste no seguinte:

Misturam-se 0,50 gr. de Salvarsan em pó com 0,50 gr. a 1 gr. de alcool methylico ou ethylico; dissolve-se essa mistura em alguns centimetros cubicos de agua esterilisada, *depois ajuntam-se-lhe* 5 a 8 c. c. de uma lexivia decinormal de soda e completam-se com 25 a 30 c. c. de agua esterilisada. Isso para injecções subcutaneas ou intra-musculares; para as intra-venosas basta addiccionar 250 grs. de serum artificial.

Esse methodo é adoptado e praticado, com algumas variantes sobre a dóse do sal, a quantidade d'agua e da soda empregada, por Herxheimer, Iversen, Frænkel, e Grouven, Alt., Fischer, Hoppe etc.

Os principaes processos de soluções insoluveis, mais conhecidos e usados são os de Weckselman, Lesser, Blascko, Michaelis, Emery e outros que descreveremos linhas adiante.

Wechselmann notando a acção toxica do alcool propõe a sua exclusão nas preparações e apresenta a sua technica especial: ajuntam-se á substancia um ou dois cents. cubicos de uma solução de soda normal. Tritura-se a mistura em um gral e addicciona-se um pouco d'agua distillada. Si não está bem neutra, ajunta-se soda; si a alcalinidade é exagge-

rada, augmentam-se-lhe algumas gottas de acido acetico normal.

Não deve descorar os papeis de Tournesol. Derrama-se um pouco d'agua no gral e centrifuga-se após ter despejado em um tubo.

Isso feito, retira-se o liquido que sobrenada e fica então no fundo do tubo a preparação que se dissolve misturando um pouco de solução salina ordinaria. (10)

Aspira-se com a seringa e injecta-se.

Blascko emprega a soda caustica para neutralisar o 606.

Confeccionou para esse fim um quadro em que se encontra a quantidade necessaria de soda para dissolver o peso correspondente do Salvarsan.

E' este o quadro:

606	*Soda normal*
0,1 gr.	0,42 c. c.
0,4 ,,	1,70 ,, ,,
0,45 ,,	1,90 ,, ,,
0,50 ,,	2,10 ,, ,,
0,60 ,,	2,50 ,, ,,
1,0 ,,	4,20 ,, ,,

Queremos, por exemplo, injectar 0,50 ctgrs. de Salvarsan: tomamos com uma pipetá 2,10 c. c. da solução de soda e junta-se ao pó 606 que já está no

(10) Dr. Bayet. [illegible]éparation 606 Ehrlich, Hata, Annales des maladies Véne[illegible]

gral. Tritura-se certo tempo, addicciona-se um pouco d'agua distillada e esterilisada. Si a preparação não estiver alcalina, junta-se-lhe um pouco de seda. (11)

O processo de Emery-Pepin, apezar de levar mais tempo e ser mais minucioso, é muito preciso. E' mais ou menos o seguinte:

Utilisa-se uma bureta para 5 c. c. tendo 100 divisões; emprega-se uma solução normal de soda a 40: 1000. Calcula-se a quantidade de soda theoricamente necessaria para saturar as duas moleculas de acido chlorhydrico do 606.

A quantidade de soda necessaria vê-se no quadro que se segue:

(11 Louis Camous, Les thechniques du 606. AM aloine, edifeur, 1911 pag, 9.

Dóse de 606 a empregar	Peso theorico de soda necessario	Volume de solução de soda a 40.1000 a congregar
0, gr. 30	0, gr. 0547	1 c. c. 40 corresponde a 25 divisões da bureta descripta
0, „ 40	0, „ 0729	1 c. c. 85 „ „ 34 „ „ „ „
0, „ 45	0, „ 0820	2 c. c. 10 „ „ 39 „ „ „ „
0, „ 50	0, „ 0911	2 c. c. 35 „ „ 42 „ „ „ „
0, „ 60	0, „ 1093	2 c. c. 80 „ „ 51 „ „ „ „
0, „ 80	0, „ 1458	3 c. c. 70 „ „ 69 „ „ „ „
1, gr. 00	0, „ 1822	4 c. c. 65 „ „ 88 „ „ „ „

Após triturar durante algum tempo o pó com a sol. de soda, addiccionam-se 2 ou 3 c. m. a. d'agua esterilisada quente. Verifica-se a reacção depositando

sobre uma placa de porcellana branca, uma gotta da preparação e collocando ao lado uma gotta de solução de phenolphtaleina.

Si a preparação è acida, não se produz no ponto de contacto das duas gottas mudança alguma de coloração, do contrario, produz-se uma reacção que vae do roseo palido ao violeta.

Desde que se obtenha a tinta rosea clara, que é signal do meio estar ligeiramente alcalino, aspira-se e injecta-se. (12)

Este processo è seguro e dá uma solução relativamente pouco espessa, facilitando assim o emprego de uma agulha de calibre fino.

Resalta aos olhos do observador que este processo é adaptação melhorada da technica de Blascko.

O methodo do professor Lesser, de Berlim, é baseado na solução do 606 na paraffina liquida esterilisada. Um decigrammo de Salvaram exige uma gramma de paraffina.

A technica de Michaelis é esta:

Toma-se um tubo graduado de capacidade de 50 centimetros no qual despeja-se a quantidade desejada de Slavarsan. Addiccionam-se 2 c. c. de alcool e agita-se com bagueta de vidro. E' desnecessario lembrar que todo o material deve ser previamente esterilisado. Ajumtam-se 5 c. c. de solução de soda a 4:100. Agita-se até dissolver tudo bem, feito o que deixam-se cahir no tubo algumas gottas de plenolphtaleina a 1 : 1000.

(12) Note sur la Pharmacologie du 606, por m. m. Drs. E. Emery e C. Pepin Annales des Maladies Venerlennes, Octobre 1910, pags. 732-733.

Trata-se o todo com acido muriatico a 3,6:100 até que o reactivo se descore completamente.

Caso a reacção esteja acida, usam-se algumas gottas de soda.

Prefere-se uma reacção alcalina fraca ou neutra, que é na occasião em que o phenol-phtaleina está para ficar vermelho.

Mistura-se todo conteúdo com 5 vezes o volume de soda e faz-se a injecção.

Kromayer estudou um processo que applicou em chimica com magnificos resultados, principalmente quanto á dor que se manifesta após as injecções. Elle dissolve o 606 em uma emulsão de paraffina de 10:1000 e oleo de olivas.

L. Martin e H. Darré, em communicação feita á *Société Medicale des Hopitaux de Paris*, em 4 de Novembro de 1910, expõem a sua technica:

Dissolução do arseno-benzol em uma solução concentrada de soda, mistura-se com agua salgada physiologica a 7:1000, de modo a diminuir tanto quanto possivel, a alcalinidade da solução que deve ficar todavia perfeitamente limpida e por consequencia ligeiramente alcalina.

Filtra-se depois em velas de Chamberland. (14)

Levy-Bing e Lafay injectam a preparação em suspensão em uma parte de lanolina e nove partes de oleo de papoulas.

(14) Presse Medicale, 9 Novembre 1910. A Civatte.
(15) C. Crinon, Revue des Medicaments Noveaux, pag. 313.

Essa preparação age e elimina-se vagarosamente, mas não é dolorosa. (16)

O Dr. Duhot, chefe do serviço de urologia e dermo-syphiligraphia da polyclinica central de Bruxellas, estudou muito succintamente a questão das technicas de injecções do 606 e formulou um processo facil e ligeiro para preparar a solução.

Consta do que se vae ler:

Abre-se a ampoula do 606, derrama-se o pó em um gral que já contem anteriormente 1\2 c. c. de alcool methylico, tritura-se com cuidado e ajuntam-se 4 c. c. de sôro artificial. (16)

Obtem-se uma solução muito limpida.

Esta preparação é acida, que é a preferida por Duhot.

O Dr. Karl Taege adopta o mesmo processo de Duhot, com a differença que em vez do alcool elle usa a glycerina.

O serviço biologico da Georg-Speyer, de Francfort, tem a seguinte technica:

Trituram-se n'um gral a quantidade de 606 e a dose correspondente de lixivia de soda a 15 %, que se saberá no quadro especial.

Addiccionam-se 5 a 10 c. c. d'agua esterilisada, gotta a gotta, a principio. A reacção deve ser neutra que se pesquisará com o papel azul de tour-

(16) Dr. Duhot. Technique des injections solubles du 606. Quinzaine Therapeutique 10 Novembro 1910.

(17) Indicações dos laboratorios chimicos de Meister Lucius e Brüning, Hoechst, s. m.

nesol, empregando-se para chegar a esse fim a solução de acido chlorhydrico a 12 % ou mais algumas gottas de soda. (18)

Isto é para injecções intra-musculares; para as endovenosas a reacção será alcalina.

Linhas abaixo segue o quadro indicador das doses para a preparação:

Salvarsan		Solução de soda caustica a 15 %	
Grammas	Grammas	C. cubicos corresp. a	gottas
0,05	0,045	0,038	1
0,10	0,090	0,076	1+2
0,20	0,18	0,152	1+4
0,25	0,225	0,19	4
0,30	0,27	0,228	4—5
0,40	0,36	0,304	6—7
0,50	0,45	0,38	8
0,60	0,54	0,456	9—10
0,70	0,63	0,532	11—12
0,75	0,675	0,57	12
0,8	0.72	0,608	12—13
0,9	0,81	0,684	14—15
1,0	0,9	0,76	16

M. L. Tissier derrama o conteùdo da ampoula em um gral de vidro, ajunta 15 a 25 gottas de solução normal de soda a 4 %. e minunciosamente tritura, até que não forme grumos.

(18) M. L. Tissier, Fraitemente de la syphilis quar la méthode d' Ehrlic, dioxydiamida,-asseno, benzol 606, Societé de Therapeutique, 7 de Decembre 1910. Presse medicale, 17 Decembre.

Addicionam-se depois, pouco a pouco, continuando a triturar, 5 a 10 c. m. c. de agua distillada fervida.

Depois de bem emulsionado, pesquiza-se a reacção com o papel de tournesol, que deve ser ahi acida.

Deixa-se cahir gotta a gotta a solução de soda até que a reacção se torne neutra.

Usa-se aqui o papel de phenol-phtaleina, e desde que a gotta tome uma cor ligeiramente avermelhada a operação está terminada.

Si, por engano, se passa da solução de soda, tem-se á mão o acido clhorhydrico para fazer chegar á reacção procurada.

Está prompto o liquido a injectar que é levemente alcalino. (19)

A. Marie e G. Guelpa, diluem o pó do 606 em 20 c. c. de agua esterilisada quente. (Os auctores especializam a dóse de 0,40 ctgrs. de Salvarsan). Juntam-se 2 c. c. de lixivia de soda e depois 20 c. c. de serum physiologico. Decanta-se e filtra-se (20).

Herxheimer toma 0,gr. 50 de Salvarsan, tritura no gral com 1|3 de c. c. de uma solução de soda caustica a 20:100; continuando a trituração ajunta, por pequenas porções, 10 c. c. d'agua e injecta-se immediatamente para não formar grumos (2o),

Há muitos methodos para preparar-se a solução

(19) Maiu et G. Guelpa, Sur le dixydiamidoarsenobenzol, Presse medicale n. 101 17 Decembre 1910.

(20) E Emery, La preparation 606, pag. 5.

do 606 para injecções endovenosas, mas destes constam apparelhos especiaes, inventados por diversos experimentadores, que procuraremos descrever no capitulo dessas injecções.

***

Acabamos de passar em revista muitos processos especiaes de preparação injectavel do 606, quer sob a forma de solução acida ou alcalina, quer emulsões ou suspensões neutras.

Prompta a preparação por qualquer dos processos que se adopta, vejamos como se deve injectal-a.

Esse medicamento tem sido administrado por vias intra-muscular, subcutanea, endovenosa e cutanea.

Sobre o valor de qualquer d'esses modos de administração do producto, varias são as opiniões divergentes que se encontram em lucta, que se batem, que se chocam, porém que pouca luz, como reziduo pratico da batalha deixam.

Para as injecções intra musculares a opinião mais generalisada e tambem a melhor acceita é que se as deve fazer na região glutea.

Ahi, se terá o maior cuidado em affastar-se quanto possivel da visinhança do Sciatico, e injectar nas camadas superficiaes dos musculos.

Emery nos conta que viu um grave caso de nevrite sciatica em consequencia de uma injecção do Hata praticada nas proximidades deste nervo.

A pratica de injectar nas camadas superficias dos musculos tem a conveniencia de em casos de complicações inilammatorias ou esphacelicas, as consequencias serem pouco temiveis. Michaelis quer que a injecção intramuscular seja profunda.

Wechselmann, depois de haver introduzido a agulha, aconselha movimentos lacteraes com esta, para melhor diffuzão do liquido.

L. Tissier condemna as injecções subcutaneas quer sejam dadas nas regiões interescapular, peitoral, quer abdominal; acha que se tendo cuidados de asepsia, conservação do doente no leito 4 a 5 dias, a injecção intramuscular é preferivel, devendo-se depois faser a massagem para espalhar o liquido.

Diz elle que a região de escolha é a glutea e o ponto de elecção recahirá nos logares classicos, ahi, para injecções dos saes insoluveis; o melhor é praticar a injecção no meio da linha que une o vertice do sulco intergluteo e a parte mais elevada da crista illiaca.

Nas instrucções que acompanham o Salvarsan, preparado sob as vistas da secção biologica do Instituto Speyer, há as seguintes considerações sobre as injecções intra-musculares: "As injecções intra-musculares fazem-se na parte externa e superior dos gluteos.

A injecção deve ser profunda, mas lentamente conduzida de forma a não se produsirem lacerações

e homeorrhagias. A solução injectada, quer subcutanea, quer intramuscular deve ser espalhada por meio de massagens, applicando-se depois, um penso humido.

E' conveniente que os doentes se conservem no leito 2 a 3 dias após a injecção sob os cuidados medicos.

O Dr. R. Duhot, que se tem occupado do 606 com particular interesse, e que magistralmente disserta sobre este capitulo, tendo por base a sua competencia e experiencia inatacaveis, preconisa o seguinte ponto de elecção:

Traça-se uma linha indo do vertice da dobra interglutea para o meio da crista illiaca. O ponto de elecção acha-se acima da união do terço inferior e do terço médio desta linha, dois dedos abaixo da crista illiaca. Manda elle que se divida em duas porções a solução preparada e injecte-se uma na parte superior de cada fossa illiaca. (21)

Ter-se-há o cuidado de não injectar no tecido cellular subcutaneo, nem immediatamente contra o periosteo.

Os pontos importantes desta maneira de uso residem na concentração do medicamento e na situação muito elevada do ponto de operação, impedindo d'est'arte quaesquer nevrites sciaticas—tão dolorosas.

21 E. Emery, Traitement de la Syphilis, par le dioxydiamido-arsenobenzol, pags. 26 e 27, 1911, e Quinzaine Therapeutique. 10 Nov. 1910.

Após a operação retíra-se a agulha bruscamente, para evitar que fiquem na superficie particulas do Salvarsan.

Complicações multiplas são devidas á irritação produzida, nas partes mais superficiaes do caminho aberto pela agulha, pelo medícamento que ahi se deposita.

Devido a este facto o Dr. Benario (22), assistente do professor Ehrlich, inventou um apparelho muito pratico que é constituido de uma agulha de grande calibre e de ponta perfurante, na luz da qual passa outra não perfurante, de calibre mais reduzido, porém que se adapta exactamente ao diametro da primeira, e pela qual passa a solução.

A injecção acabada, retira-se a agulha menor, depois então a maior.

Evitam-se assim os phenomenos dolorosos, imputaveis, como já sabemos, á presença de particulas do medicamento nas camadas superficiaes, pois a agulha maior não soffreu contacto algum com a solução.

(23) O Dr. Paul Ravault, em um resumo sobre as experiencias feitas com o 606 no *Hôpital Saint Louis*, diz que, apreciando os effeitos nas regiões glutea, lombar e escapular, prefere a primeira por exclusão das ultímas; que na região interescapular

22 E. Emery: Obra citada, pags. 13 e 14.

23 Technique des injections intra-musculares e intra-veinenses de l'arsenobenzol 606.

succedem-se dôres constrictivas peniveis durante horas; na região lombar, as injecções intramusculares se acompanham de sensação de peso abdominavel e colicas horrorosas.

E' verdade que na região glutea pódem apparecer dores, porém essas são pequenas; o auctor da memoria que citamos, manda attenuar os phenomenos dolorosos, addiccionando novocaina á solução.

Muitos costumam usar ether, morphina, etc. como anesthesicos locaes, é aconselhavel o interesse de se procurar outros corpos que não alterando a composição do Salvarsan e sua estabilidade, eliminem ou façam desapparecer os accidentes dolorosos consequentes ao seu emprego.

A asepsia para essas injecções deve ser rigorosa.

Costuma-se desinfectar o local para injecção com a tinctura de iodo.

Ha muitos cuídados que estas operações para o emprego do 606 requerem mas, como não escrevemos para leigos deixamos de falar sobre esses pequenos factos, para o leitor tão conhecìdos, das injecções intra-musculares e subcutaneas de qualquer medicamento.

* * *

Injecções intravenosas.—A principio custou-se muito a empregar o 606 pela via endovenosa com

24 M. Ravault Presse Medicale, 28 dec. 1910. N, 104.

receios de accidentes mais ou menos sérios, tendo em vista as perturbações funccionaes tão frequentes na syphilis, inda mesmo precoce.

Aconselhava-se de não injectar nas veias de individuos de mais de 50 annos, porque após essa edade geralmente não se conta com um coração, *comme il faut.*

Acreditava-se que os elementos toxicos do Salvarsan, de que não se sabia julgar a importancia, sendo introduzidos nas vias circulatorias produziriam ahi effeitos particularmente perigosos.

Todas estas apprehensões desappareceram após os estudos praticos de Iversen, de Shreiber e Weintraud, dando tão bons resultados e eliminando por completo a dor que se nota nas injecções intramusculares ou subcutaneas.

Ainda ha a vantagem de entrar logo para a corrente sanguinea toda dose que se empregou, agindo immediatamente sobre os treponemas.

Não tem o inconveniente de formação de abcessos, endurecimentos, escaras, necroses no local da injecção.

Muitas vão de encontro á via endo-venosa no emprego do 606 accusando a febre que apparece após.

Mas essa accusação hoje não tem mais razão de ser, pois está provado que a febre não é devida á acção directa do medicamento.

O proprio sôro physiologico quando introduzido no organismo eleva a temperatura.

A febre tambem é explicada como uma reacção muito lisongeira e benefica do organismo denunciando a acção immediata e violenta do Salvarsan sobre os espirochetas e suas toxinas.

Está provado tambem que essa febre só é de maior elevação nas syphilis recentes, havendo uma infinidade de casos em que não se nota a menor manifestação febril.

Nós temos assistido muitos doentes nestas condicções.

Uma causa que ia de encontro ao processo endovenoso era a possibilidade da entrada de bolhas de ar na corrente circulatoria; está porém de lado esta razão, já se não tem o temor antigo pois com os apparelhos empregados para injecções endovenosas do Salvarsan é completamente banida a idéa de injectar-se ar na veia.

E' mais trabalhoso e um pouquinho mais difficil, não ha duvida, mas de resultados muito mais superiores e muito mais positivos.

Já muitos são os processos experimentados para injecções intravenosas de Salvarsan.

Procurarei citar aqui alguns mais conhecidos e mais generalisados.

A principio Iversen propoz um methodo que consiste em injecções por meio de uma garrafa armada, tal como se emprega na injecção de serum physiologico aos cholericos; este processo não foi bem acceito porque se não podia assegurar durante

o trabalho se a agulha realmente estava introduzida na veia, podendo no caso contrario haver o perigo da infiltração do medicamento.

As injecções por meio de seringas, como applicaram Schreiber e ultimamente Stühmer, apresentam vantagens evidentes sobre o methodo precedente.

Estas têm vantagem até ao nosso entender, sobre os processos de Weintraud e de Assmy, que se serviam de irrigadores, pois com a seringa se póde a cada instante assegurar, pela aspiração de um pouco de sangue, a posição exacta da agulha.

Wechselmann, adoptando a technica de Schreiber, e conhecendo algumas falhas tambem neste processo, modificou-o bastante, inventando um apparelho e dá-nos então um processo mais ou menos completo para injecções intravenosas do 606.

O apparelho é composto mais ou menos do seguinte:

Um tubo de vidro graduado até 200 grs, cuja parte superíor tem duas aberturas que se fecham com duas tampas de nickel.

Um pequeno braço de vidro partindo acima da primeira abertura conduz a agulha; outro partindo da segunda abertura liga-se á seringa. Estas communicações para a seringa e agulha são feitas por pequenos tubos de cautchouc.

O tubo de cautchouc que liga á agulha tem no seu centro um pequeno tubo de vidro.

Aspira-se a solução do Salvarsan, que já deve estar prompta em um copo graduado, automaticamente por meio da seringa, abrindo-se então o orificio inferior.

Vae-se injectar: Introduz-ss a agulha na veia, abre-se o orificio superior e faz-se a operação.

E' necessario notar-se que este apparelho absolutamente não deixa entrar a menor particula de ar.

Isto affirma o seu auctor, Dr. Wechselmann, após um emprego continuo e de já grande pratica com o seu processo (25).

Este apparelho além de simplificar facilmente a technica, tem a vantagem de poder ser esterilisado facilmente pela ebulicão,

Para que se faça a injecção o auctor manda operar do seguinte modo:

Colloca-se n'um frasco de Erlmeyer a dóse do Salvarsan, á qual juntam-se 10 a 30 c. c. de solução physiologica a 0.9 %., distillada e esterilisada, á 40° c.

Demora-se 5 minutos para adiccionar a soda normal em proporção de 0,7 para 0,1 de Salvarsan. Quando se começa a deixar cahir a lexivia de soda produz-se perturbação de côr no liquido; logo que o liquido esteja claro cessa-se de despejar a soda. Accrescenta-se em seguida, solução physiologica de sal marinho na proporção de 50 c. c. para 0,1 de Sal-

25 W. Wechselman, Le traitement de la syphilis par le dixydiamidoarsenobez: Pags: 160 e 161:

varsan e filtra-se sobre algodão esterilisado. Enche-se a seringa e injecta-se.

O auctor recommenda de mandar-se o doente arriar o braço, fechando bem a mão; aperta-se bem o braço com um garrote de cautchouc, fixando-se esse com uma pinça forte. As veias ficam salientes e endurecidas.

Weckselmann escolhe a veia que passa sobre o *processus* styloide do radio e que vem do pollegar até acima da articulação do punho, por ser de paredes muito resistentes e estar muito fixada sobre a camada subjacente.

Os Drs. Alfred Leoy-Bing e Louis Durœux apresentaram um apparelho tambem muito correcto e de facil manejo.

Consta de dois tubos de crystal graduados com capacidade de 250 c. c. cada, cujos partes superiores são fechadas com rolhas atravessadas por tubos de vidro cheios, em cima, de algodão para filtrar o ar. Os dois tubos são presos por um supporte metalico. A's extremidades inferiores são ligados dois tubos de caoutchouc que se unem em um terceiro para se adaptar á agulha.

A preparação da solução de Salvarsan é mais ou menos como faz Weckselmann.

Enche os dois recipientes com serum physiologico a 9:1000 e deixa abrir as valvulas dos tubos de cautchouc até chegar na divisão 100 com o fim de retirar o ar. Feita a solução do medicamento em 100 c. c. de

serum tepido com a lexivia de soda, derrama-se em um dos tubos e pode-se injectar, suspendendo o apparelho a um metro de altura.

O doente fica deitado com o braço direito sobre o leito. Introduz-se a agulha n'uma veia da dobra do cotovello d'esse braço; quando o sangue escôa francamente no orificio da agulha adapta-se esta ao app a relho e deixa-se introduzir uma certa quantidade de serum physiologico, abrindo a valvula do tubo que só contèm serum.

Si este penetra bem sem produzir entumescimento nem dor, fecha-se essa valvula e abre-se a outra correspondente ao tubo que contém a solução de Salvarsan; quando todo medicamento foi injectado deixa-se escoar maís 20 a 30 c. c. de serum para lavar o tubo e a agulha, evitando assim a acção irritante do medicamento no tecido cellular(26).

Antes da operação todo o apparelho será esterilisado no autoclave. O local da injecção será asepsiado com uma solução de partes eguaes de alcool e ether.

Emery em Novembro de 1910 communicou á Société de Dermatologie, a descoberta de um apparelho seu muito pratico, para injecções endovenosas do 606.

Nós conhecemos este apparelho e deixamos de dar aqui a sua descripção por ser inutil e fastidioso.

Nas columnas da "Presse Medicale" de 17 de De-

(26) A. Levy-Bing et L. Dnreux. Les injections intra-veinenses de Salvarsan Annales. des maladies Veneriennes. Juillet, 1911.

zembro de 1910 encontramos tambem um processo bom de L. Tissier, para o mesmo fim. Ravault tem um apparelho que è composto de um balão, cujos polos abrem-se, um, para communicar-se com uma bomba aspiro-premente e outros para ligar-se a um tubo de cautchouc de 1 m. 50 que termina por uma seringa de vidro munida de agulha .(27)

M. Gastou em publicação feita nos "Annales des Maladies Vénèriennes". estampa o seu processo, muito aproveitavel.

Ha uma infinidade de diversos apparelhos, como já dissemos, e nada adiantam aqui as suas descripções.

As injecções endovenosas, como as intra-muscular e subcutanea. podem causar accidentes os mais variaveis e inesperados; isso veremos linhas adiante.

* * *

Accidentes—Ninguem contestará actualmente o poder ás vezes surprehendente, do 606, no tratada syphilis; o que tambem não poderá passar despercebida. é a sua acção algumas vezes desastrosa, são os accidentes quer locaes. quer geraes consequentes ao seu emprego.

Como observador imparcial, que somos, não esquecemos, ao lado de suas glorias os seus pequenos revezes.

Os accidentes locaes, como sejam a formação

(27) Dr. Paul Ravault, Presse Medicale. 28 Decembre 1910

de escaras. abcessos, gangrenas. dôres violentas, nevralgias sciaticas etc, consecutivos ás injecções intramusculares e subcutaneas, já quasi não se notam hoje. pelo abandono desses methodos. Introduzido na circulação para evitar as reacções locaes que sobrevêm ás administrações acíma vistas, o 606 determina pertubações geraes sobre alguns apparelhos, mostrando que esse producto póde ser nocivo; não existe, porém, analagia entre essas perturbações e as de mais alta gravidade causadas pelos primeiros arsenicaes organicos, principalmente o atoxyl.

Certos accidentes sobrevindo durante uma iujecção intravenosa, são manifestamente ligados a um erro de technica na preparacão ou injecção da solução.

A perfuração da veia, a diffuzão do liquido no tecido cellular subcutaneo explicam as dores, edema, infiltrações etc,

A alcalinidade insufficiente, tonicidade imperfeita, incompleta dissolução do medicamento, podem provocar syncopes, perturbações respiratorias, accessos de suffocação, ligados sem duvida á producção de verdadeiras embolias.

Mesmo após injeções as mais perfeitas e melhor conduzidas se podem notar, com variavel intensidade, certos phenomenos seguintes: elevação de temperatura. calafríos, salivação. lacrimejamento. formigamentos nas extremidades, vermelhidão da face.

dos tegumentos, vomitos, diarrhéa, cephaléa, insomnia, etc, perturbações essas que raramenie persistem mais de 24 horas.

Devem-se incrimínar o gráo d'alcalinidade, a qualidade do producto, ou reconhecer effeitos toxicos do 606?

Todos estes factores intervêm talvez; nos parece impossivel fechar actualmente a qucstão. Entretanto, á medida que a fabricação do Salvarsan e a technica das injecções se aperfeiçoam, estes accidentes são mais raros e menos violentos.

Têm apparecido casos de ictericia e albuminurias após o emprego do 606,

Ao lado das erythémas passageiras se podem notar outras tardias, de typo morbilliforme, escarlatiforme e parecendo ter origem toxica.

Os accidentes que mais ferem a observação são os que attacam o systema nervoso e os apparelhos ocuiar e auditivo.

As paralysias attingindo o facial o trigemeo, e sobretudo os nervos oculomotores, contribuiram largamente para pôr cm duvida a inocuidade absoluta do 606.

Qual a cauza destas paralysias?

Falou-se, á principio de uma fixação electiva do 606 por um verdadeiro neurotropismo sobre o tecido nervoso. Ehrlich considera estas paralysias como neuro-reincidencias, como accidentes de nature-syphilitica os quaes o 606 não poude impedir o ap-

parecimento, pelo contrario; até facilitou. Por um phenomeno analogo á reação de Herxeimer nas lezões mucosas e cutaneas, a posta em liberdade de ume grande quantidade de endotoxinas sob a acção espirollicida do Salvarsan, e sua fixação sobre os troncos nervosos explicariam as paralysias.

Algumas observações parecem provar que o 606 exerce uma acção *hemorrhagipara* manifesta. Em um doente de Jacquet, attingido de ulcera do estomago, a injecção de 606 foi seguida de uma gastrorrhagia, mortal; em outro de Verchere que era uma mulher menstruada, as regras durante 3 dias tránsformaram-se n'uma metrorrhagia assustadora.

Hematurias têm succedido á injecções endovenosas. Milian explica o facto das hemorragias nesses individuos portadores de fontes hemorragicas como sejam cancerosos. ulceras estomacaes, tuberculosos com hemoptyses, etc. devido á acção vaso dilatadora do 606.

Elle vae de encontro a nocividade do producto, lezando o apparelho ocular, dando como causa dessas lezões a syphilis e não o Salvarsan; diz elle: Le 606 est peut-être le seul de tous les sels arsenicaux dont on sait sür qu'il est incapable de produire des troubles da la vue. (28)

Concluindo affirma, que a sua inocuidade é absoluta.

(28) Miliau, La dermatologie e la syphiligraphie; 1911. Paris medical n. 14.

Entre os accidentes do 606, os casos de morte, que são julgados como os mais importantes, nós consideramos como de pequeno valor, porque são devidos a erros de thechnica, são injecções dadas a individuos cacheticos mais ou menos tarados e as vezes em syphiliticos completamente desenganados, por bem dizer, á beira do tumuio.

Os adversarios de Ehrilch e de sua genial descoberta aproveitam-se de alguus d'estes factos para lançar-lhe o descredito e fazer rolar o preparado pelo descambamento negro dos prejudiciaes. Mas, a critica sã fará a necessaria justiça, servindo de parapeito ao seu real valor e como um forte caes, deixando que nelle se arrebentem e se desfaçam as ondas da inveja e do odio contra o medicamento de Ehrlich-Hata.

*
* *

Dose—Sobre o capitulo da dóse a se empregar de 606, ha muito desencontro de opiniões.

E até certo ponto é justificavel este facto, porque não se póde exigir de um medicamento recentemente introduzido em therapeutica, uma dosagem immediatamente exacta e definitiva.

No muudo scientifico actual, não se confiam ao acaso certas asserções de valor; o que traz a luz. a pédra de toque de todas as duvidas, é a experiencia. é o emprego continuo e o trabalho incansavel dos competentes,

Assim é, que citando opiniões de uns e outros

medicos, de nomeada e real valor, poderemos chegar a uma approximação exacta das dóses do Salvarsan a ser empregadas.

Estas devem variar conforme o estado de robustez ou enfraquecimento organico do indivíduo, conforme a idade, molestias, sexo, etc.

A principio Ehrlich recommendava empregar a menor dóse capaz de trazer effeito therapeutico; foi esta fixada em 0,30 ctgrs.

Muitas reincidencias appareceram, pois esta quantidade não era bastante para esterilização completa dos treponemas.

Louis Camous manda injectar de 45 a 60 ctgrs. em adultos.

Nas creanças a dóse deve ser muito menor.

Michaelis injecta 80 a 85 ctgrs. em homens vigorosos e 2 1|2 centgrs. em creanças.

Elle nos cita dois casos graves de syphilis terciaria em mulheres que se curaram radical e rapidamente com uma injecção de 45 ctgrs., de 606.

O dr. Duhot calcula em 14 milligrs para cada kilogramma do individuo, cuja resistencia organica seja mais fraca.

Nas creanças a dóse é de 8 milligrammas a 1 ctgr. por kylo.

Baseado nestas asserções, dá M. Duhot o quadro das dóses do 606, que estampamos abaixo:

Creanças			0.008	a gr. 0.01	
Homens: — Adultos fortes	70 a 95 kgrs.	—	1.0	a gr. 1.10	média — gr. 0.014 por kylo
.. .. ..	55 a 70	..	— 0.70	a gr. 1.10	
.. .. fracos	70 a 80	..	— 0.70		mèdia — gr. 0.01 por kylo
.. .. ,,	65 a 70	..	— 0.60		
.. .. ,,	50 a 65	..	— 0.50		
Mulheres: mulheres fortes	70 a 80	,,	1.0		— gr. 0.012 por kylo
,, .. ,,	50 a 70	,,	0.60	a gr. 0.80	
,, .. ,,	45 a 50	,,	0.50	a gr. 0,60	
,, .. fracas	60 a 70	,,	0,60		media gr. 0,01 por kylo
,, .. ,,	50 a 60	,,	0,50		
.. .. ,,	40 a 59	,,	0.40		

Logo após o apparecimento do 606, os poucos medicos que o empregaram, injectavam timidamente 0,30 ctgrs.

Esta dóse é actualmente julgada insuficiente. Ehrlich, em cartas que dirigiu a diversos medicos allemães e francezes que experimentaram o seu producto para depois communicar-lhe os resultados, já insiste para que a dóse seja no minimo de 45 a 50 centgrs. para os homens.

Alt que foi o primeiro experimentador do 606, diz que a dóse não deve passar de 50 centgrs., mesmo em individuos robustos, porque além dessa dóse elle nota perturbações organicas como sejam tachycardia, arythmia cardiaca, syncopes, nauzeas: pheno menos esses que elle considera como signal de alarma.

Esta opinião não é acceita pela maioria dos auctores e actualmente se empregam dòses de 70, 80 centgrs. e até como Fraenkel e Grouven 1,20.

Iversen combina a injecção intra muscular á injecção endovenosa. Dá primeiramente uma injecção endo-venosa de 40 a 50 ctgrs e vinte e quatro horas mais tarde dá intra-muscular da mesma quantidade.

Calcula-se, portanto em uma gramma approximadamente de arseno-benzol.

Wechselman é pardidarío das d ses fraccionadas, porém repetidas.

Elle espera que a primeira dóse seja completa mente elliminada para dar outra mais forte.

Schreiber que è adepto deste modo de uzar o 606, acha que as injecções devem ser feitas por via venosa, porque a eliminação é mais prompta; e assim não se temerá a intoxicação por accumulo do medicamento no organismo.

Weìntraud aconselha uzar-se a dóse de 0,80 ctgrs., e de injectar-se de uma só vez por via endovenosa, após se ter assegurado que o paciente gosa de um estado geral satisfactorio.

Elle antes notava reincidencia de manifestações syphiliticas em alguns salvarsanados, reincidencias essas, que julga devidas á pequena dòse que empregava: 0,30 a 0,50 ctgrs. (29)

M. Treupel costuma usar em injecçõs intramusculares 1 gr. e em injecções venosas 0,60 ctgrs. (30)

Tissier propõe dòses massiças nos casos de infecções graves e generalisadas, quando a marcha dos accidentes é rapida.

Nestes casos nos diz elle, assistem-se a verdadeiras ressurreições.

Este methodo de altas doses é por elle prohibido nos casos de paralysia geral ou lesões arteriaes.

Para um doente bem constituido, a dose mèdia, diz elle, deve ser de 1 centigrammo para cada kilogr. do individuo.

As doses de menos de 0,50 ctgrs. não chegam para prevenir reincidencias. (30).

(29) Weintraud. Communicação feita á Société de Medecine de Francfort sur le Mein [illegible] 12 Setembre. 1910.

(30) Treupel. [illegible] Münchener medizinische Wochenschrift [illegible] 25 Outubro 1910.

Elle nos dá um quadro de doses, que variam conforme a via a se empregar e o sexo do paciente. (31)

Por via sub-cutanea ou intra-muscular a dose média no homem deverá ser de 0,60 a 0,70 ctgrs. e na mulher de 0.40 a 0.50 ctgrs.

Para as injecções intra-venosas a dose será mais fraca.

Applica em geral 0,40 ctgrs. no homem, 0,30 ctgrs. na mulher e 0,1 a 0,10 ctgrs. nas creanças.

(32) O Dr. Iversen, de S. Petersburgo, injecta no sangue do doente 0,40 a 0,50 ctgrs. do preparado; após quarenta e oito horas de ter feito essa injecção venosa elle faz uma intra-muscular de 0,30 a 0.40 centgrs. do 606.

Por este processo, diz elle, assistiu a maravilhosas curas.

Os germens da syphilis desappareciam após a primeira injecção e dias depois dava-se a cicatrização das ulceras mais profundas e feridas purulentas constantes. (33)

Finalmente, no Congresso de Kœnigsberg, a maioria dos experimentadores adoptou a dóse de 0,60 gr. como o minimo a injectar de uma só vez.

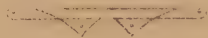
(31) M. Tissier, Dosage et indicatious du 606, Societè de Theurapetique de Paris, 12 de Octobre 1910.

32 Paul Girard e Michel Dick L'Avarie et 606 pag. 55 e 56.

(33) M. L. Tissier Traitement de la syphilis par la methode d'Ehrlich, dioxydiamido-arseno-benzol 606, Societé de Therapeutique e La Presse Medicale, n, 171 17 Decembre 1910

Varias injecções poderiam mesmo ser feitas com um certo numero de dias de intervallo. Isso quer dizer que a dose minima e a dose maxima inda não estão no momento actual bem fixadas e que o não serão emquanto não haja uma experiencia bastante larga com o novo producto.

Nòs pensamos entretanto que se deva ter como dóse média 0,60 gr.

A dose deve ser proporcional ao peso do doente e á gravidade da molestia? Isto parece racional; todavia ha sobre esse assumpto opiniões as mais contradictorias. São questões importantes, sobre as quaes não ousamos emittir a nossa opinião e silenciando a nossa palavra esperamos para o futuro a voz autorisada dos competentes.

Indicações e contra-indicações

Após os primeiros tempos de paixão e enthusiasmo que succederam á apparição do 606 no theatro clinico, depois tambem dos ataques virulentos e injustificados, das polemicas aridas, dos panegyricos estereis, vezes multiplas provocados por moveis extra-scientificos, com o fim de fazer tombar no escuro desdenhoso do descredito o preparado de Ehrlich, aos olhos d'aquelles que não podiam formar uma opinião pessoal, veio o periodo de calma, a critica sã e justa actuou fazendo o Salvarsan retomar os seus direitos, predizendo-lhe uma longa vida e brilhante futuro para si, e gloria para seu autor.

A idéa de Ehrlich—*therapia sterilisans magna*, não poude ser bem firmada, nem o seu excesso, considerando o 606 como especifico hyper-idéal da syphilis é totalmente acceito.

Si para todos os casos de syphilis o medica-

mento não póde agir como se desejava, trazendo a cura completa, na maioria elle é optimo, traz resultados bellissimos,ás vezes até admiraveis.

Não devemos procurar aqui justificar, nem discutir a acção do Salvarsan sobre a syphilis, porque esse assumpto já está por demais analysado e conhecido do mundo scientifico.

Nem o nosso pequeno e despretencioso trabalho poderia conter a synthese desses resultados, por menor que ella fosse.

Diremos somente de um modo geral que a syphilis adquirida, em todos os estados, è justificavel do 606. Accrescentaremos que quanto mais recente é a infecção, tanto mais victoriosa è a acção do medicameeto.

A' medida que a syphilis envelhece, á proporção que suas manifestações se accentuam e se condensam, vae creando tanto maior resistencia ao poder espirollicida do Salvarsan.

Podemos resumir do seguinte modo: no estado inicial da syphilis a acção do 606 é prompta;no periodo secundario é vantajosa; no terciario ainda pode ser util.

Apezar de agir energicamente quando o mercurio falha, não quer dizer que se deva por completo desprezar o mercurio no tratamento da syphilis.

Ha actualmente a idéa de se juntar os dois para o mesmo fim, trazendo curas com exito brilhante.

Seria bastante longo estar aqui a citar observa-

ções e mais observações proprias e alheias, pois alem de julgal-as iuteis, não traduzem a verdade do facto, porque as recidivas poderiam apparecer, e eu estaria a contar as curas.

Já hoje mais de 100.000 individuos tratados pelo 606 attestam a efficacia deste producto e seria pretensão nossa com uma meia duzia de observações querermos por ellas ajuisar.

Para falar das manifestações da syphilis em que o 606 obra com proveito, seria necessario escrever um tratado.

Diremos aqui em duas palavras, quaes os casos em que elle deve ser rejeitado, temendo as suas consequencias.

A' principicipio Ehrlich fixou as seguintes contra-indicações para o 606: infecções, estado cachetico, affecções do systema nervoso, affecções cardiacas, renaes e visceraes.

Estas contra-indicações affirmam simplesmente a falta de experiencias completas n'aquelle tempo com o Salvarsan, pois as mesmas se extendem a todos os medicamentos que não são acceitos em forte dose, que têm limite em seu poder toxico. Nada têm de especial.

A fraqueza e a desnutrição não contraindicam absolutamente o 606, pelo contrario é util e se devem augmentar proporcionalmente as doses.

Em tratando das demais affecções dos diversos apparelhos a contra-indicação não é absoluta; re-

pouza sobre manifestações serias e phenomenos alarmantes.

Janselme e Touraine lembram o seguinte quadro de contra-indicações, como sendo geral e pratico:

1ᵒ Insufficiencia renal: nephrite grave e uremia; 2ᵒ Insufficiencia hepatica: cirrhose avançada, ictericia grave, etc.; 3ᵒ Lezões adiantadas do apparelho circulatorio: moleslias organicas não compensadas, degenerescencia do myocardio, aneurysma aortico, arterio-sclerose, etc.; 4ᵒ Degenerescencias graves do systema nervoso: hemiplegia antiga, paralysia geral e tabes confirmado.

Nos velhos, nos diabéticos, nos que tem ulcerações gastro-intestinaes, nas mulheres na época do menstro, a maior prudencia é necessaria.

A primeira infancia apresenta grande intolerancia para com o Salvarsan.

O estudo do arsenobenzol e recente ainda, para que se possam ter contra-indicações formaes e absolutas; entretanto estas tendem a decrescer á medida que melhor se saiba empregar e manejar o medicamento.

Uma cousa para qual se deve chamar attenção é o tratamento ambulante pelo 606 que muitos medicos costumam fazer.

O doente deve ficar no leito 4 a 5 dias em observação, sob o exame medico das suas secreções

e excreções, reparando qualquer symptoma revelador de uma complicação.

Antes de começar o tratamento, o medico se deve assegurar pelo interrogatorio do doente, pela auscultação do coração e exames do figado, rins, systema nervoso, orgãos sensoriaes e analyses das urinas, se o syphilitico está exempto de taras organicas capazes de o incompatibilisar com o 606. Affastar-se desta linha de conducta è marchar celere para um desastre provavel.

Alèm do seu emprego na syphilis, o 606 é acceito para o tratamento de muitas outras molestias, que procuraremos lembrar aqui muito succintamente.

Castaigne e Gouraud, estudando este assumpto, do emprego do 606 nas molestias não syphiliticas, divide-as em 3 grupos: 1° espirollozes, trypanosomiases e molestias de protozoarios; 2° molestias microbianas outras; 3° molestias que pedem therapeutica arsenical.

No 1° grupo citam a febre recurrente.

Esse estudo já foi precisamente feito por Hata e demonstrado que o 606 é o medicamento prompto para jugulal-a.

A angina de Vincent, segundo os estudos de Achard e Flaudin, Rumpel etc., que provaram a acção therapeutica do 606, è curavel por esse medicamento.

O mesmo se dá para com algumas estomatites

e espirillemias, segundo Thiroloix, Durand e Milian.

A molestia do somno, destruivel pelo 606 nos ratos conforme as experiencias de Yakimof, foi depois apreciada no homem por Browen que conseguiu fazer desapparecer os trypanosomas do sangue.

Ehrlich, Iversen, Nocht, Werner etc., experimentaram o Salvarsan na malaria; viram que elle tem grande poder contra o hematozoario, mas que varia conforme o genero de febre. Foi assentada a sua efficacia nas febres terçãs e Ehrlich bazeado nisso procura uma substancia nova que unída á quinina institua uma therapeutica mais energica.

Na filariose a acção do 606 deu rezultados brilhantes.

O botão de Biskra foi tratado por Nicolle e Manceaux trazendo a cura em 20 dias com uma só injecção de 0.60 gr. de arsenobenzol.

Tivemos occasião de apreciar um facto desses. na clinica do nosso professor Dr. Alexandre Cerqueira, com a cura perfeita do botão d'Oriente com o 606 em pomada.

No kala-azar, Cortesi e Levy ainda não chegaram a rezultados concludentes.

No grupo de molestias microbianas, o 606 foi ensaiado dando resultados contradictorios no typho exanthêmatico e na variola.

Nas estreptococcias e estaphylococcias a acção do 606 traz a melhora e a cura.

A lepra, que tem sido por muitos, tratada com o 606, parece não ser sempre curavel por esse producto, segundo nos affirma Ehler.

Entre o 3° grupo nós vamos encontrar a choréa tratada pelo 606. As anemias foram debelladas pelo arseno-benzol, as benignas; sendo que na anemia perniciosa o seu effeito é desastroso.

Isaac, Reiss, Czerny, experimentaram o Salvarsan nos tumores, vendo cũras interessantes nos sarcomas. Nos carcinomas a sua acção é somente levantando o estado geral.

Voltando á syphilis nós concluimos que o 606 pòde ser utilisado em todas as manifestações activas da syphilis.

Seu poder e sua rapidez de acção fazem d'elle um tratamento de assalto que se impõe todas as vezes que se queira ferir ligeiro e forte.

A sua applicação nas outras diversas molestias não tem esse valor que muitos lhe emprestam, ou por sympathia á causa, ou então, vaidade de crear nomeada em torno de uma questão scientifica.

E' um medicamento perigoso, não resta duvida e o qual só devem empregar pessôas competentes e familiarisadas com o seu manejo.

Si bem que Ehrlich não realisasse o seu intento completo, de esterilisar definitivamente o organismo com o seu novo producto, conseguiu para a medicina e para a humanidade o melhor guerreiro para luctar contra a syphilis, procurando ora, attenuar os

seus damnos, ora destruir a sua acção prejudicial, aniquilando a sua marcha ascendente para desgraça dos que attinge.

Não restará a menor duvida no espirito daquelles que acompanham a trajectoria brilhante e gloriosa do 606, nos laboratorios, nos hospitaes, nas clinicas, nos jornaes, revistas e obras, que o Salvarsan è o melhor especifico para a syphilis, pois age onde o mercurio falha, emprega-se onde este è contra-indicado, tem acção prompta e immediata e o tratamento requer muito menor espaço de tempo.

Terminando, reconhecemos que foi muito pequena e resumida a nossa dissertação sobre o ponto, mas este foi o nosso proposito e para fazel-a melhor, não davam as nossas luzes.

Sejam as nossas ultimas palavras um hymno de louvores a Paul Ehrlich em nome da humanidade soffredora; uma corôa de glorias ao horóe da actualidade scientifica, sagrado assim pelo mundo medico; uma canção enthusiastica ao sabio que como Hypocrates, Pasteur e outros, assignala a sua época deixando uma esteira de luz em torno do seu nome, um rosario de bênçãos em derredor á sua obra!

Gloria áquelles que trabalham por uma crença em busca de um ideal, tanto mais quanto este ideal é em beneficio da saúde e vida dos que penam, quando nesta batalha se têm, por estandarte a flammula branca da Caridade, e o sol da sciencia a illuminar-lhes os passos, guiando nas trevas, contra o mal da Morte pelo bem da Vida!...

Salve Ehrlich-Hata!

Proposições

Trez sobre cada uma das cadeiras do curso de sciencias medicas e cirurgicas

Proposições

Anatomia descriptiva

1—A aponevrose glutea, attingindo o bordo anterior do grande gluteo divide-se em trez folhetos: superficial, medio e profundo.

2—Elles correspondem successivamente ás faces, externa do grande gluteo, interna do mesmo e externa do medio gluteo.

3—E' inconveniente injectar-se o 606 directamente sobre esta aponevrose; afasta-se a agulha ou introduz-se no interior do musculo.

Anatomia medico-cirurgica

1—O grande nervo sciatico, continuação do plexus-sacro, situado para fòra da arteria ischiatica, segue o mesmo trajecto d'esta arteria.

2—Os derramens sobre o musculo grande gluteo, podem trazer a compressão d'esse nervo, produzindo nevrites sciaticas muito dolorosas.

3—E' esse o inconveniente das injecções intramusculares do 606 na região glutea.

Histologia

1—A affinidade da cellula para certos corpos é denominada chimiotaxia.

2—Quando a cellula attráe o corpo, chama-se

chimiotaxia positiva; quando repelle—chimiotaxia negativa.

3—O 606 gosa de propriedades chimiotaxicas positivas.

Bacteriologia

1—Estaphylococcia e estreptococcia são infecções cujos germens responsaveis são o estaphylococus e o estreptococus.

2—Estes germens agem por si e pelas toxinas que elaboram.

3—Lucksch observou que o 606 de Ehrlich-Hata curava essas molestias por seu grande poder antitoxico e microbicida.

Anatomia e physiologia pathologicas

1—A morte dos elementos cellulares e dos tecidos pode succeder á uma lezão inicial das cellulas ou ser falta de irrigação sanguinea.

2—Em geral essas necrobiozes são indolores, asepticas e inodoras.

3—Podem apparecer após injecções intra-musculares do 606, necrobiozes limitadas pequenas, que se reabsorvem. O exame anatomo-pathologico demonstra a existencia de leucocytos e arsenobenzol.

Physiologia

1—As causas que augmentam a temperatura humana são externas ou internas.

2—As internas são devidas á excitação nervosa sem alteração dos humores, ou á perturbações nervosas subordinadas a alteração dos humores do organismo.

3—O 606 é considerado como um thermogeno interno.

Therapeutica

1—A eliminação urinaria do arsenico após uma injecção do Salvarsan começa no fim de uma meia hora (Greven).

2—Dura quatorze a dezoito dias após uma injecção intra-muscular e durará vinte e cinco si se fizerem fricções mercuriaes. (J. Dumont).

3—A administração do iodureto de potassio accelera a eliminação.

Hygiene

1—O casamento de um syphilitico é um attentado ao futuro da prole.

2—Todos os paizes civilisados têm leis para a prophylaxia da syphilis, menos o nosso.

3—Esta prophylaxia terá breve, como esteio, o arseno-benzol de Ehrlich.

Medicina legal e Toxicologia

1—Era corrente até pouco tempo, que o arsenico retardava a putrefação dos cadaveres.

2—Experiencias modernas mostram que tal não se observa.

3—Com o 606 dá-se o mesmo.

Pathologia cirurgica

1—Ulcera é toda perda de substancia, persistindo e crescendo, sem tendencia á cicatrizar.

2—Podem ser locaes, simples ou idiopathicas e diathesicas ou geraes.

3—As ulceras syphiliticas são de diagnostico differencial difficil, ajudando muito neste caso a medicação; o 606 aqui, presta maravilhosos serviços.

Operações e apparelhos

1—Autoplastia é a operação que tem por fim preencher uma perda de substancia com um retalho, trazido ao local, do mesmo individuo.

2—Heteroplastia é a mesma operação, sendo os retalhos tirados d'outro individuo.

3—Estas operações são muito applicadas ás ulceras, pelo processo de Thiersch, de Leipzig.

Clinica cirurgica (1.ª cadeira)

1—As propriedades cicatrizantes de 606 se manifestam com extraordinaria intensidade.

2—O tecido granulomatoso soffre uma irritação fibroblastica que exalta a funcção collagena dos elementos conjunctivos.

3—Quanto mais recente é a ferida syphilitica, tanto mais rapida é a cicatrisação.

Clinica cirurgica (2.ª cadeira)

1—As phymosis, tendo por origem cancros, tornam o prepucio edemaciado, infiltrado e volumoso.

2—Essas phymosis são muito dolorosas e eram consideradas irreductiveis.

3—J. Sabrazes e E. Dubourg apresentam muitos casos de completa reducção com uma só injecção endovenosa de 606.

Pathologia medica

1—A molestia do somno, que reina endemicamente na Africa, e cujo nome aborigena é—nagana, tem por causa um hematozoario transmittido pela mosca tsè-tsè.

2—Yakmof experimentando o 606 contra essa molestia nos ratos, viu que a sua acção sobre os germens é prompta e rapida.

3—Brown applicou ao homem conseguindo a cura.

Clinica propedeutica

1—Os ruidos normaes do coração soffrem modificações em numero, sède, intensidade, timbre e rythmo.

2—O ruido de galope, modificação do rythmo, é pathologico e representa um signal commum de esclerose renal.

3—Este ruido constitue um signal de contraindicação do Salvarsan.

Clinica medica (1.ª cadeira)

1—A angina de Vincent é uma amygdalite ulcero-membranosa, devida a uma symbiose fuso-espirillar.

2—O doente tem halito fetido, os ganglios se engorgitam, há febre e dôres na garganta.

3—Achard e Flandin assignalam a cura dessa infecção com o 606 em pó e em soluções alcalino-acidas.

Clinica medica (2.ª cadeira)

1—O paludismo ou malaria, que reina endemicamente nos logares pantanosos, tem por germen responsavel o hematozoario de Laveran.

2—O 606 possue uma alta efficacia contra o hematozoario, porèm esta varia segundo o genero da febre.

3—Ehrlich, Iversen e Notch, affirmam que a acção do 606 é prompta sobre a febre terçã.

Materia medica, pharmacologia e arte de formular

1—De todas as vias de absorpção dos medicamentos, a de resultados mais promptos, é a vía endovenosa.

2—Esta tem a vantagem de levar á circulação toda a dose que se emprega.

3—E' o meio mais moderno do emprego do 606.

Historia natural medica

1—O trypanozoma gambiense, responsavel pela molestia do somno, é um protozoario,

2—Pertence ao ramo dos infuzorios, classe dos flagellados e ordem dos euflagellados.

3—Não resiste á acção destruidora do Salvarsan.

Chimica medica

1—O arsenico—As—é um metalloide que se encontra na natureza, em estado nativo ou em combinação.

2—Tambem se encontra em um certo numero de aguas mineraes e em alguns tecidos e liquidos animaes.

3—O Salvarsan, dioxydiamido-arsenobenzol, contem 34 °|. de arsenico e tem por pezo atomico 439.

Obstetricia

1—Aborto ou movito é a expulsão do feto, antes que este seja viavel.

2—Póde ser natural ou provocado.

3—O 606 em grandes dóses é considerado abortivo.

Clinica obstetrica e gynecologica

1—O estado de gravidez não se oppõe ao tratamento pelo 606.

2—As injecções feitas sem circumspecção pódem trazer hemorrhagias e aborto (Duhot).

3—As doses fraccionadas do Salvarsan em mulheres gravidas syphiliticas têm dado bons resultados para si e seus filhos.

Clinica pediatrica

1—A heredo-syphilis precoce é uma contra-indicação ao uzo directo do 606.

2—Muitos recem-natos succumbem á reação violenta que se segue á injecção; na segunda infancia a medicação de Ehrlich já pode ser instituida.

3—Taege propoz injectar á mãe o 606, para medicar a creança syphilitica, no periodo de aleitamento.

Clinica ophtalmologica

1—Os novos arsenicaes têm produzido complicações no apparelho ocular.

2—O atoxyl, hectina e arsacetina trouxeram amblyopias, gotta-serena, atrophia do nervo optico, etc., etc.

3—O 606 é empregado na syphilis ocular com optimos resultados.

Clinica dermatologica e syphiligraphica

1—O botão de Biskra tambem é conhecido por botão d'Oriente, botão dos Zibans, cancro do Sahara, botão dos paizes quentes, *impetigo annua*, pustula de Bassora, prophlyctide endemica, etc.

2—E' contagioso, inoculavel, é auto-inoculavel e se assesta sobre as regiões descobertas.

3—E' curavel pelo 606.

Clinica psychiatrica e de molestias nervosas

1—A paralysia geral, meningo-encephalite diffusa progressiva, é uma molestia chronica e de marcha ascendente, dos centros nervosos.

2—Tem geralmente por causas: a syphilis, hereditariedade nevropathica ergastenia cerebral e alcoolismo.

3—Constitúe contra-indicação formal ao emprego do 606 de Ehrlich-Hata.

Visto.

Secretaria da Faculdade de Medicina da Bahia, em 31 de Outubro de 1911.

O Secretario,

Dr. MENANDRO DOS REIS MEIRELLES.